



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/415 // (A61K 31/415, 31:36)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/02557 (43) Date de publication internationale: 20 janvier 2000 (20.01.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01670</p> <p>(22) Date de dépôt international: 8 juillet 1999 (08.07.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/08946 10 juillet 1998 (10.07.98) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): INVESTIGATIONS THERAPEUTIQUES ESSAIS CLINIQUES SERVICES [FR/FR]; Z.I. Jean Zay, 3, avenue Georges Clémenceau, F-33150 Cenon (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et</p> <p>(75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): AUZERIE, Jack [FR/FR]; 7, rue Edouard Bardinet, F-33560 Sainte-Eulalie (FR).</p> <p>(74) Mandataire: POUCHUCQ, Bernard; Cabinet Thebault S.A., 111, cours du Médoc, F-33300 Bordeaux (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: USE OF AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 OPTIONALLY COMBINED WITH AN ANTIFUNGAL AGENT FOR TREATING MYCOSES</p> <p>(54) Titre: UTILISATION D'UN INHIBITEUR DU CYTOCHROME P450 EVENTUELLEMENT EN ASSOCIATION AVEC UN ANTIFONGIQUE POUR LE TRAITEMENT DES MYCOSES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of an inhibitor of cytochrome P450 combined with an antifungal agent for treating mycoses. Said inhibitor is preferably piperonyl butoxide which can be used alone for treating such diseases. Said mycoses may be candidiasis, pityriasis versicolor and dermatophytosis.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Utilisation d'un inhibiteur du cytochrome P450 en association avec un antifongique pour le traitement des mycoses. Cet inhibiteur est préférentiellement le pipéronyl butoxyde, qui peut être utilisé seul dans le traitement de ces affections. Ces mycoses peuvent être les candidoses, le pityriasis versicolore et des dermatophytoses.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizstan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Utilisation d'un inhibiteur du cytochrome P450 éventuellement en association avec un-antifongique pour le traitement des mycoses.

La présente invention est relative à l'utilisation d'un inhibiteur du cytochrome P450, éventuellement en association avec un fongicide, dans le traitement des mycoses.

Les mycoses superficielles sont dues essentiellement à deux types de champignons: les levures et les dermatophytes. Ces affections peuvent siéger sur différentes parties du corps telles que la peau, les ongles, le cuir chevelu et les muqueuses. Elles peuvent, chez certains patients, et particulièrement chez des patients immunodéprimés, disséminer dans les tissus sous-jacents, puis dans le reste de l'organisme.

10 Les pathologies fongiques cutanées les plus répandues sont les candidoses, le pityriasis versicolore et les dermatophytoses.

Les dermatophytoses sont dues à trois genres de champignons: *Epidermophyton*, *Microsporum* et *Trichophyton*. Ces pathologies sont facilitées par des conditions chaudes et humides et une mauvaise hygiène.

15 Elles sont endémiques dans certains pays notamment en Extrême-Orient et en Afrique. Elles sont également en progression chez les patients immunodéprimés souffrant du SIDA (Martindale 31 édition 1996, page 397).

Actuellement différents traitements existent, qui associent des soins locaux (solutions iodées) et des molécules antifongiques.

20 Parmi les antifongiques locaux disponibles on peut citer de façon non exhaustive les dérivés azotés (éconazole, kéroconazole) les dérivés triazolés comme le fluconazole, les acides gras comme les acides propionique et caprylique et d'autres produits tels que le ciclopirox.

Certaines infections locales répondent faiblement aux traitements 25 topiques, en raison de régions du corps fortement kératinisées, donc peu accessibles en profondeur aux traitements (les ongles, les cheveux, le cuir chevelu, les pieds), et du fait de l'apparition de souches résistantes.

Des traitements systémiques par voie orale ou intraveineuse peuvent être prescrits mais ils sont longs, entraînent des effets secondaires

sévères (céphalées, troubles gastro-intestinaux, réactions allergiques, troubles hépatiques, troubles hématologiques) et ne sont pas toujours efficaces.

Le pipéronyl butoxyde est une molécule connue pour ses activités insecticides. Il n'a néanmoins jamais été utilisé, à la connaissance de la demanderesse, comme principe actif dans des compositions pharmaceutiques antifongiques.

La demanderesse s'est attachée à trouver un traitement des mycoses applicable à des parties du corps fortement kératinisées et efficaces à l'encontre de souches de champignons présentant une résistance accrue aux antifongiques déjà connus.

Elle a en particulier trouvé qu'un inhibiteur du cytochrome P450, associé à des fongicides déjà connus, en améliore l'efficacité.

Elle a aussi trouvé qu'un de ces inhibiteurs présente en lui-même une activité antifongique.

La présente invention a donc pour objet un médicament comprenant l'association d'au moins une molécule ayant des propriétés antifongiques, ou fongicide, et d'au moins un inhibiteur du cytochrome P450. De manière avantageuse, le fongicide et l'inhibiteur du cytochrome P450 sont associés en quantités pharmacologiquement synergiques.

De manière préférentielle, un tel inhibiteur est le pipéronyl butoxyde. Il peut néanmoins être tout autre inhibiteur du cytochrome P450, pour autant qu'il présente en lui-même une action antifongique, ou synergise l'action antifongique d'autres molécules, tel que la cimétidine, l'érythromycine, les tétracyclines, la troléandomycine et la métýrapone.

Selon un mode de mise en oeuvre préférentiel de l'invention, le fongicide est une imidazole, ou une pyridone. Il peut néanmoins être toute autre molécule présentant une activité antifongique, susceptible d'être synergisée par l'association avec un inhibiteur du cytochrome P450.

Selon un mode particulièrement préféré de l'invention, la molécule antifongique est l'éconazole, qui est une molécule de la famille des imidazoles. Elle peut aussi être la cyclopyroxylamine, le fenticonazole, le fluconazole, l'isoconazole, le kétoconazole, ou encore le tinidazole.

5 Elle peut encore être un acide gras, tel que les acides propionique et caprylique.

L'invention est de plus relative à l'utilisation du pipéronyl butoxyde, non associé à une autre molécule présentant une activité antifongique, pour le traitement de mycoses.

10 Le pipéronyl butoxyde, ou une association d'un autre inhibiteur du cytochrome P450 et d'un fongicide, peuvent être utilisés pour traiter de manière générale les mycoses, et en particulier les mycoses superficielles résultant de l'implantation de champignons à la surface de la peau, des ongles, du cuir chevelu ou des muqueuses. Les mycoses traitées peuvent 15 être les candidoses, le pityriasis versicolore et les dermatophytoses.

Le pipéronyl butoxyde seul est préférentiellement utilisé pour traiter les dermatophytoses.

Ces molécules peuvent être utilisées pour traiter le patient par un procédé comprenant les étapes suivantes:

20 - application du médicament, ou de la composition pharmaceutique, contenant le pipéronyl butoxyde, ou une association d'un inhibiteur du cytochrome P450 et d'un fongicide, sur la partie du corps atteinte par la mycose, et
25 - maintien en contact de la composition durant le temps nécessaire à une action antifongique efficace.

Ces étapes sont répétées aussi souvent et aussi longtemps que nécessaire.

Ces molécules sont appliquées sous la forme d'une composition pharmaceutique.

La présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique comprenant l'association, en quantités pharmacologiquement efficaces, d'au moins une molécule ayant des propriétés antifongiques et d'au moins un inhibiteur du cytochrome P450, et 5 d'excipients pharmaceutiquement compatibles.

De manière avantageuse, les quantités d'inhibiteurs du cytochrome P450, tels que le pipéronyl butoxyde, sont comprises entre environ 1 mg et 100 mg d'inhibiteur par gramme de la composition.

Une telle composition peut éventuellement comprendre entre 10 environ 1 mg et 100 mg de fongicide par gramme de composition.

Une telle composition peut être sous la forme d'une crème, d'un gel, d'un shampooing, d'un vernis à ongle, d'une poudre, d'ovules ou d'une lotion, ou sous toute autre forme, en fonction du mode d'application, et du lieu d'application souhaité.

15 La présente invention est enfin relative à l'utilisation d'une association d'au moins un inhibiteur du cytochrome P450, et d'au moins un fongicide pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des mycoses.

Elle est enfin relative à l'utilisation du pipéronyl butoxyde, en tant 20 que principe actif, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des mycoses.

Les médicaments et compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont fabriqués par simple mélange d'au moins un inhibiteur du cytochrome P450, et en particulier du pipéronyl butoxyde, avec 25 des excipients pharmaceutiquement compatibles, et éventuellement un ou plusieurs fongicides.

La présente invention est illustrée sans pour autant être limitée par les exemples suivants:

EXEMPLE 1:Utilisation d'une association de pipéronyl butoxyde et de fongicide

L'association d'une part du pipéronyl butoxyde , et d'autre part de la 5 cyclopiroxolamine, ou de l'éconazole a été testée.

Ces molécules ont été incorporées dans un milieu gélosé dit de Sabouraud (peptone 10g/l, glucose 10 g/l, gomme agar 15 g/l).

Des souches de diverses espèces de champignons ont été ensemencées par stries par la méthode de Stires.

Le pourcentage de croissance a été mesuré au cours du temps, 10 pour des périodes allant jusqu'à 21 jours, pour certaines des souches testées.

Les quantités de pipéronyl butoxyde, et de cyclopiroxolamine utilisées sont identiques et sont de 10 ou 20 µg/ml dans le cas de 15 l'association entre ces deux composés.

Dans le cas de l'association entre le pipéronyl butoxyde et l'éconazole, elles sont respectivement de 10 ou 20 µg/ml de pipéronyl butoxyde et de 1 µg/ml d'éconazole.

Des souches appartenant aux espèces suivantes ont été testées: 20 *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum persicolor*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum* et *Trichophyton soudanense*.

Les résultats obtenus figurent dans les tableaux 1 et 2 ci-après.

L'ensemble des résultats montre que l'association entre l'inhibiteur, 25 c'est-à-dire le pipéronyl butoxyde, et le fongicide, (cyclopiroxolamine ou éconazole), présente une activité très supérieure à celles obtenues lorsque les fongicides, le pipéronyl butoxyde sont testés isolément.

Il existe donc une synergie entre les activités du pipéronyl butoxyde et des fongicides.

EXEMPLE 2**Activité antifongique du pipéronyl butoxyde**

5 L'activité du pipéronyl butoxyde seul a été testée à diverses concentrations, comme indiqué dans le tableau 1 sur le milieu de Sabouraud, dépourvu de tout autre fongicide.

Les résultats obtenus pour huit souches de diverses espèces de champignons sont reportés dans le tableau 3.

10 Ils montrent que le pipéronyl butoxyde présente en lui-même une activité antifongique.

EXEMPLE 3:**Vernis à ongle selon l'invention**

15 Un vernis à ongle a été préparé en mélangeant les composés suivants, selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Cyclopiroxolamine 8g

Pipéronyl butoxyde 8g

Alcool isopropylique 30g

20 GANTREZ ES 435 (copolymère d'éther méthylvinyle et de monobutylester d'acide maléique) 26,5 g

EXEMPLE 4:**Crème antifongique selon l'invention**

25

Une crème antifongique selon la présente invention a été préparée en mélangeant les composés suivants, selon les méthodes connues de l'homme du métier.

Cyclopiroxolamine 1 g

Pipéronyl butoxyde 1g
Alcool benzylique 1g
Alcool stéarylique 10 g
Alcool cétylique 10 g
5 Alcool myristylique 10 g
Huile de vaseline fluide 10g
Span 60,5 g
Tween 60,5g
Eau purifiée 47 g

10

EXEMPLE 5:

Gels antifongiques selon l'invention.

Un gel antifongique a été préparé en mélangeant les composés ci-
15 après selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Cyclopiroxolamine 1 g
Hydroxypropylcellulose 2g
Ethanol 5 g
Méthyl paraben 0,1 g
20 Propyl paraben 0,1 g
Eau qsp 100 g

25

Une solution antifongique a été préparée en mélangeant les
composés suivants selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Cyclopiroxolamine 1 g

Propylène glycol 5 g

Alcool qsp 100 ml.

EXEMPLE 7:

5 Shampooing antifongique selon l'invention

Un shampooing selon la présente invention a été préparé par mélange, selon des méthodes connues de l'homme du métier, les composés suivants:

10 Cyclopiroxolamine 1 g
Sodium laurylethersulfate 5 g
Méthyl paraben 0,1 g
Propyl paraben 0,1 g
Chlorure de sodium 0,5 g
15 Eau qsp 100 ml

EXEMPLE 8:

Poudre antifongique pour application locale selon l'invention.

20 Une poudre antifongique pour application locale a été préparée en mélangeant, selon des méthodes connues de l'homme du métier, les composés suivants:

Cyclopiroxolamine 1g
Talc 98,5 g
25 Silice colloïdale 0,5 g.

Dans les exemples 3 à 8, la cyclopiroxolamine peut avantageusement être substituée par de l'éconazole, du fenticonazole, du fluconazole, de l'isoconazole, du kéroconazole, ou encore du tinidazole

TABLEAU 1
EFFICACITE DE LA CYCLOPIROXOLAMINE, DU PIPERONYL
BUTOXYDE ET DE L'ASSOCIATION DES DEUX PRODUITS SUR LE %
DE CROISSANCE DE DIFFERENTES SOUCHES DE DERMATOPHYTES

Produits :	Cyclopiroxolamine					Piperonyl.					Association				
	J0	J4	J6	J10	J14	J0	J4	J6	J10	J14	J0	J4	J6	J10	J14
SOUCHEs.															
Micro. Canis *	0	5	20	60	100	0	0	5	45	60	0	0	5	20	40
Tric.Rubrum *	0	0	50	80	100	0	0	20	35	50	0	0	0	15	30
Tric.Interdigitale*	0	5	10	80	90	0	5	25	60	70	0	0	5	40	50
Tric.Mentagophytes*	0	5	60	100	100	0	0	25	60	65	0	0	0	40	55
Micro.Persicolor**	0	0	30	75	100	0	0	20	40	75	0	0	0	10	60
Epid.Flocosum**	0	0	0	85	100	0	0	10	45	70	0	0	0	5	55
Tric.Soudanese**	0	0	0	30	60	0	0	10	10	25	0	0	0	0	0
Tric.Violaceum**	0	0	40	60	100	0	0	15	35	35	0	0	0	0	0

* 20µg/ml. Concentrations équivalentes de cyclopiroxolamine et d'inhibiteur

25 ** 10µg/ml. Concentrations équivalentes de cyclopiroxolamine et d'inhibiteur

TABLEAU2. EFFICACITE DE L'ECONAZOLE DU
PIPERONYL BUTOXYDE ET DE L'ASSOCIATION DES DEUX
PRODUITS SUR LE % DE CROISSANCE DE DIFFERENTES
SOUCHE DE DERMATOPHYTES.

Souches	Econazole 1 μ g/ml					Piperonyl.					Association				
	J0	J4	J6	J10	J14	J0	J4	J6	J10	J14	J0	J4	J6	J10	J14
Micro. Canis *	0	0	10	40	80	0	0	5	45	60	0	0	5	10	15
Tric.Rubrum *	0	0	20	60	70	0	0	20	35	50	0	0	0	10	20
Tric.Interdigitale*	0	5	5	40	60	0	5	25	60	70	0	0	0	10	20
Tric.Mentagophytes*	0	5	10	30	40	0	0	25	60	65	0	0	0	0	15
Micro.Persicolor**	0	0	0	15	50	0	0	20	40	75	0	0	0	0	10
Epid.Flocosum**	0	0	0	5	10	0	0	10	45	70	0	0	0	0	5
Tric.Soudanese**	0	0	0	30	60	0	0	10	10	25	0	0	0	0	0
Tric.Violaceum**	0	0	40	60	100	0	0	15	35	35	0	0	0	0	0

*20 μ g/ml Piperonyl.

**10 μ g/ml Piperonyl.

TABLEAU 3. Efficacité antifongique du piperonyl butoxyde sur l'inhibition de la croissance de différentes souches de champignons.

SOUCHEs.	J+4					J+10					J+14				
	CONC. µg/ml					CONC. µg/ml					CONC. µg/ml				
DERMATOPHYTES.	0	2	10	20	50	0	2	10	20	50	0	2	10	20	50
Micro. Canis	100	20	15	0	0	100	80	60	45	0	100	100	80	60	0
Tric.Rubrum	100	15	10	0	0	100	90	60	35	0	100	100	75	50	0
Tric.Interdigitale	100	30	15	5	0	100	80	70	60	0	100	100	80	70	0
Tric.Mentagophytes	100	30	10	0	0	100	80	60	60	0	100	100	70	65	0
Micro.Persicolor	100	20	0	0	0	100	85	40	20	0	100	100	75	25	0
Epid.Flocosum	100	15	0	0	0	100	90	45	25	0	100	100	70	30	0
Tric.Soudanese	100	25	0	0	0	100	80	10	0	0	100	100	25	0	0
Tric.Violaceum	100	25	0	0	0	100	90	35	15	0	100	100	35	25	0

REVENDICATIONS

1. Médicament comprenant l'association d'au moins une molécule ayant des propriétés antifongiques et d'au moins un inhibiteur du cytochrome P450.
- 5 2. Médicament selon la revendication 1 caractérisé en ce que la molécule ayant des propriétés antifongiques et l'inhibiteur du cytochrome P450 sont associés en quantités pharmacologiquement synergiques.
3. Médicament selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'inhibiteur du cytochrome P450 est le pipéronyl butoxyde.
- 10 4. Médicament selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que la molécule ayant des propriétés antifongiques est une imidazole ou une pyridone.
5. Médicament selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que la molécule ayant des propriétés antifongiques est l'éconazole.
- 15 6. Utilisation d'une association d'au moins une molécule ayant des propriétés antifongiques et d'au moins un inhibiteur du cytochrome P450 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des mycoses.
7. Utilisation du pipéronyl butoxyde pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des mycoses.
- 20 8. Utilisation selon l'une des revendications 6 et 7 caractérisée en ce que les mycoses sont superficielles.
9. Composition pharmaceutique comprenant l'association en quantités pharmacologiquement efficaces d'au moins une molécule ayant des propriétés antifongiques et d'au moins un inhibiteur du cytochrome P450, et d'excipients pharmaceutiquement compatibles.
- 25 10. Composition selon la revendication 9 caractérisée en ce qu'elle comprend entre 1 mg et 100 mg environ de pipéronyl butoxyde par gramme de composition.

11. Composition selon l'une des revendications 9 et 10 caractérisée en ce qu'elle comprend entre environ 1 mg et 100 mg de molécule ayant des propriétés antifongiques, par gramme de composition.

12. Composition selon l'une des revendications 9 à 11 caractérisée
5 en ce qu'elle est sous la forme d'une crème, d'un gel, d'un shampooing, d'un vernis à ongle, d'une poudre, d'ovules ou d'une lotion.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No
PCT/FR 99/01670

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/415 // (A61K31/415, 31:36)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 524 068 A (PAP NEE IMRENYI GABRIELLA ET AL) 18 June 1985 (1985-06-18) column 1, line 15 - line 33 ---	1-3, 6
A	WO 94 17798 A (UNIV DUNDEE ;BENCHAOUR HAFID ABDELAALI (GB); MCKELLAR QUINTIN ARCH) 18 August 1994 (1994-08-18) page 3, paragraph 3 -page 4, paragraph 5 page 6, paragraph 3 claims -----	1-4, 6-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report

3 November 1999

10/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01670

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 4524068	A 18-06-1985	DE	3339840 A		10-05-1984
		FR	2535720 A		11-05-1984
		GB	2131426 A, B		20-06-1984
		JP	59152381 A		31-08-1984
WO 9417798	A 18-08-1994	AU	675826 B		20-02-1997
		AU	5974494 A		29-08-1994
		BR	9406244 A		06-02-1996
		CA	2153785 A		18-08-1994
		CN	1117267 A		21-02-1996
		EP	0682518 A		22-11-1995
		JP	9500089 T		07-01-1997
		NZ	261137 A		24-06-1997
		US	5744494 A		28-04-1998
		ZA	9400718 A		02-08-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 99/01670

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/415 // (A61K31/415, 31:36)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 524 068 A (PAP NEE IMRENYI GABRIELLA ET AL) 18 juin 1985 (1985-06-18) colonne 1, ligne 15 - ligne 33	1-3, 6
A	WO 94 17798 A (UNIV DUNDEE ;BENCHAOUI HAFID ABDELAALI (GB); MCKELLAR QUINTIN ARCH) 18 août 1994 (1994-08-18) page 3, alinéa 3 -page 4, alinéa 5 page 6, alinéa 3 revendications	1-4, 6-12

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 novembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/11/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à...nembris de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01670

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 4524068 A	18-06-1985	DE	3339840 A	10-05-1984
		FR	2535720 A	11-05-1984
		GB	2131426 A,B	20-06-1984
		JP	59152381 A	31-08-1984
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9417798 A	18-08-1994	AU	675826 B	20-02-1997
		AU	5974494 A	29-08-1994
		BR	9406244 A	06-02-1996
		CA	2153785 A	18-08-1994
		CN	1117267 A	21-02-1996
		EP	0682518 A	22-11-1995
		JP	9500089 T	07-01-1997
		NZ	261137 A	24-06-1997
		US	5744494 A	28-04-1998
		ZA	9400718 A	02-08-1995
-----	-----	-----	-----	-----

TWO PAGE BLANK (USPTO)